



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 443**

51 Int. Cl.:

C23C 14/24 (2006.01)

C23C 14/00 (2006.01)

C23C 14/06 (2006.01)

C23C 14/16 (2006.01)

C23C 14/18 (2006.01)

C23C 14/20 (2006.01)

C23C 14/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07762413 .8**

96 Fecha de presentación : **19.01.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1996744**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.12.2008**

54 Título: **Procedimientos de revestimiento antimicrobiano.**

30 Prioridad: **27.01.2006 US 762769 P**
30.01.2006 US 763262 P
25.02.2006 US 776537 P
06.03.2006 US 779917 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.06.2011

73 Titular/es: **NANOSURFACE TECHNOLOGIES, L.L.C.**
7550 Meridian Cir., Suite 150
Maple Grove, Minnesota 55369, US

72 Inventor/es: **Storey, Daniel, M.;**
Sewell, Deidre;
Peterson, John, H. y
Mcgrath, Terrence, S.

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 361 443 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimientos de revestimiento antimicrobiano.

5 La presente solicitud reivindica los derechos de la solicitud provisional US con nº de serie 60/762.769 presentada el 27 de enero de 2006, la solicitud provisional US con nº de serie 60/763.262 presentada el 30 de enero de 2006, la solicitud provisional US con nº de serie 60/776.537 presentada el 25 de febrero de 2006 y la solicitud provisional US con nº de serie 60/779.917 presentada el 6 de marzo de 2006, cuyas divulgaciones se incorporan como referencia. La presente solicitud es una solicitud de continuación en parte de la solicitud de patente US con nº de
10 serie 10/741.015 presentada el 18 de diciembre de 2003, la cual reivindica los derechos de la solicitud provisional US con nº de serie 60/434.784 presentada el 18 de diciembre de 2002.

Campo de la invención

15 La presente invención se refiere a procedimientos de deposición de plasma de iones por arco catódico para preparar revestimientos modificados de metal útiles para formar una superficie antimicrobiana en los dispositivos y materiales usados en aplicaciones médicas. En particular, la invención se refiere a un procedimiento para depositar plata (Ag), y otros metales antimicrobianos, o combinaciones de los mismos en condiciones sumamente controladas, para
20 formar revestimientos antimicrobianos que presentan una adhesión mejorada y mantienen su actividad durante periodos prolongados.

Antecedentes

25 Son bien conocidas las propiedades germicidas de los metales, tales como la plata, el cinc, el niobio, el tantalio, el hafnio, el circonio, el titanio, el cromo, el níquel, el cobre, el platino y el oro. De todos estos metales, la plata, en forma de iones o de compuestos, es posiblemente el metal antimicrobiano más conocido y utilizado. La plata elemental presenta algunos efectos antimicrobianos pero, en general, es demasiado poco reactiva para la mayoría de los usos antimicrobianos. Una forma oxidada de la plata se considera más activa como agente antimicrobiano, tal como indica la observación de que, al tratar óxidos de plata con pintura y tinta, los mismos reducen su reactividad y
30 su solubilidad.

Se han llevado a cabo intentos de mejorar la reactividad de la plata mediante el uso de óxidos de plata y de combinaciones de plata con otros materiales mediante procedimientos químicos aceptados basados en soluciones. La patente US nº 4.828.832 describe el uso de soluciones metálicas de sal de plata, tales como el nitrato de plata
35 acuoso en combinación con un agente oxidante, tal como el peróxido de benzoilo, para tratar infecciones cutáneas.

La patente US nº 5.824.267 da a conocer la fijación de la superficie de un artículo de plástico con partículas de metal de plata y partículas de metal base o cerámica para conferir propiedades antibacterianas a dicho artículo de plástico. Las partículas de metal de plata extremadamente finas se obtienen mediante deposición química a partir de una
40 solución de sal de plata acuosa.

Aunque los procedimientos de solución para generar partículas de plata permiten proporcionar plata con acción antimicrobiana, existe poco control de la estructura de las partículas de plata resultantes, de manera que las aplicaciones de estos procedimientos son limitadas. Además, algunas especies iónicas, tales como el nitrato de
45 plata acuoso, son demasiado reactivas para la mayoría de las aplicaciones porque pueden irritar la piel, por lo que deben controlarse y monitorizarse detenidamente. Otro de los problemas de la química basada en soluciones es el desarrollo de combinaciones estables que no generen subproductos dañinos. El tiempo de conservación de los iones de plata ligados en soluciones de pastas, pinturas, polímeros o geles suele ser breve, en parte debido a las reacciones adversas con diversos componentes que pueden tener lugar en las soluciones a base de agua.

50 Existe una clara necesidad de disponer de superficies antimicrobianas capaces de generar una liberación prolongada de iones de metal antimicrobianos. Una superficie con la capacidad de generar una liberación prolongada de iones antimicrobianos sería especialmente útil en vendas y vendajes para heridas, en suturas quirúrgicas, catéteres y otros dispositivos médicos, implantes, prótesis, aplicaciones dentales y regeneración de tejidos. Otros dispositivos que también se beneficiarían de la liberación prolongada de materiales antimicrobianos serían los instrumentos y superficies médicos, las superficies de restaurantes, las máscaras faciales, las prendas de vestir, los pomos de las puertas y demás fijaciones, las piscinas, las bañeras para hidromasaje, los filtros de agua potable, los sistemas de refrigeración, los materiales porosos hidrófilos, los humidificadores y los sistemas de
55 tratamiento del aire.

60 En la patente US nº 4.886.505, se describe un procedimiento para generar una liberación prolongada de iones metálicos. Según dicho procedimiento, un dispositivo se reviste con un primer metal, tal como plata y un segundo metal, tal como platino conectado al primer metal mediante un conmutador. La presencia de los metales de plata y platino en presencia de fluidos corporales da como resultado una acción galvánica cuyo objetivo es la liberación o
65 descarga de iones de plata. La liberación de iones se controla con el conmutador, que se maneja desde fuera del dispositivo.

La técnica de aplicación de una corriente a un dispositivo médico o apósito revestido de plata es también el objeto de las patentes US nº 4.219.125 y nº 4.411.648. Aunque el uso de conmutadores externos o de una corriente eléctrica externa puede potenciar la tasa de liberación de iones metálicos, dichos conmutadores o corrientes podrían no resultar prácticos en algunas aplicaciones.

La patente US nº 6.365.220 describe un procedimiento para fabricar una superficie antimicrobiana que proporciona una liberación prolongada de iones antimicrobianos sin necesidad de una corriente eléctrica externa que mantenga la liberación. Según la divulgación, las capas múltiples de películas metálicas delgadas se depositan en un sustrato mediante un proceso de bombardeo o evaporación. Al utilizar combinaciones de metales diferentes para las distintas capas, y al emplear técnicas de grabado para raspar o dar textura a la superficie de las capas, pueden generarse interfaces de microcapas múltiples. Dichas interfaces múltiples, al quedar expuestas a los fluidos corporales, proporcionan la liberación de iones mediante efectos galvánicos y no galvánicos.

La patente US nº 5.837.275 da a conocer asimismo unos revestimientos antimicrobianos que proporcionan una liberación prolongada de iones antimicrobianos. Los revestimientos se preparan con una técnica de bombardeo que emplea parámetros específicos de deposición. Los revestimientos se describen como películas de metal que muestran un "desorden atómico" que es necesario para la liberación prolongada de iones metálicos.

Se afirma que los cristales aislados ordenados de tetróxido de tetraplata (Ag_4O_4) son útiles como agentes antimicrobianos para tratar enfermedades de la piel (patente US nº 6.258.385). Sin embargo, una composición de tales características sólo es práctica para su uso tópico, y no se ha demostrado que tenga capacidad para proporcionar una liberación prolongada de material antimicrobiano durante un periodo prolongado (por ejemplo, siete días) sin que se tenga que volver a aplicar.

La deposición de material antimicrobiano suele estar limitada a un procedimiento de entre tres distintos para producir revestimientos de plata y de óxido de plata. Cada uno de estos procedimientos adolece de importantes inconvenientes y ninguno de ellos se ha desarrollado para producir de forma eficaz películas antimicrobianas altamente adherentes y distribuidas uniformemente en las superficies de dispositivos e instrumentos médicos. Los procedimientos utilizados habitualmente por los expertos en la materia, tales como el bombardeo, la inmersión o la deposición asistida por haz de iones, permiten fabricar revestimientos con una adhesión limitada a sustratos flexibles o dispositivos elásticos. En ocasiones, son necesarias capas adicionales para aumentar la adhesión, lo que supone mucho tiempo de procesamiento.

La deposición de materiales metálicos en un sustrato mediante un arco catódico en un vacío es bien conocida en la técnica. En comparación con otros procedimientos de deposición de vapor de plasma, la deposición de plasma de iones (IPD) puede generar densos revestimientos multicomponentes de gran pureza, tal como se describe en la solicitud de patente US nº 2004/0185182. Sin embargo, los procedimientos de deposición convencionales por arco catódico adolecen de diversos inconvenientes. El uso inadecuado del material de destino y la falta de control de las partículas podría provocar el desperdicio de materiales costosos. La falta de control sobre el material que se está depositando puede dar como resultado la formación de partículas de diversos tamaños, lo que conlleva la deposición de revestimientos no uniformes. Típicamente, los procedimientos por arco catódico requieren que la superficie del sustrato se caliente a temperaturas muy elevadas, lo cual puede dañar el material del sustrato y restringir gravemente la elección de sustratos.

El documento WO 03/044240 se refiere a un procedimiento y a un equipo para depositar películas finas en la superficie de un sustrato utilizando la deposición por arco catódico.

El documento WO 04/059027 A2 se refiere a un procedimiento para depositar materiales antimicrobianos en la superficie de un sustrato utilizando la deposición de plasma de iones. El procedimiento incluye una etapa en la que se proporciona material de cátodo con potencial antimicrobiano que se dispone en un vacío parcial, lo cual permite al cátodo generar la descarga de plasma para ionizar el material de destino en un plasma de partículas constitutivas.

Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a la necesidad constante de disponer de materiales antimicrobianos que se adhieran a cualquier superficie, presenten una longevidad y unas tasas de liberación prolongadas y no sean tóxicos en una aplicación deseada. Los revestimientos antimicrobianos con estas características pueden depositarse en una gran variedad de superficies de sustratos mediante el novedoso procedimiento de deposición IPD por arco catódico.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento de deposición de materiales antimicrobianos en un sustrato mediante un procedimiento de deposición de plasma de iones que forma capas diferenciadas de partículas antimicrobianas.

Otro objetivo de la invención es proporcionar un procedimiento para producir superficies antimicrobianas en cualquier producto finalizado, lo cual descarta la necesidad de emplear complejas tecnologías químicas, de empastado, de impresión y de unión.

- 5 Otro objetivo de la invención es proporcionar una superficie antimicrobiana que proporcione una liberación prolongada de un agente antimicrobiano *in vivo* a niveles eficaces desde el punto de vista terapéutico durante largos periodos de tiempo.

10 Otro objetivo de la invención es proporcionar una superficie antimicrobiana mediante la impregnación o la deposición de metales dispersos y/o óxidos de metales/metales de uno o más elementos en un sustrato para la liberación prolongada de iones metálicos.

15 Por lo tanto, en formas de realización particularmente preferidas, la presente invención proporciona la deposición, la impregnación o la estratificación de la plata u otros iones metálicos unidos a estructuras en estado sólido de metal cristalino de tamaño nano-, pico- y micrométrico y compuestos de óxido metálico, que pueden designarse como combinaciones de óxidos mono-, di-, y polivalentes dispersados en una superficie. Los iones de plata se liberan entonces por contacto con los patógenos debido a la actividad enzimática o por la adición de agua o el contacto con los fluidos corporales.

20 El procedimiento dado a conocer resulta útil para la fabricación de una gran variedad de dispositivos cuya composición debe estar controlada, pero resulta particularmente útil para la fabricación de rollos para zonas de todos los tamaños, tales como vendajes, o partes individuales, catéteres, tubos o implantes, que requieren una superficie germicida, bactericida, biocida o antimicrobiana. El procedimiento tiene como resultado el control de la cantidad, el tamaño de las partículas y la energía del material ionizado que se va a combinar con el oxígeno ionizado u otros gases, y se puede aplicar a una gran variedad de nitruros y óxidos monovalentes, divalentes y polivalentes y de combinaciones de capas.

30 El procedimiento puede utilizarse para fabricar productos antimicrobianos o para tratar superficialmente productos existentes y materias primas. Simultáneamente, el procedimiento puede utilizarse para crear dispositivos de energía de pequeña escala para potenciar la actividad antimicrobiana o para alimentar otros dispositivos nanotecnológicos. Por ejemplo, las baterías de óxido de plata pueden utilizarse para alimentar microbombas, implantes, superficies galvánicas y otros dispositivos que necesiten alimentación.

35 En consecuencia, un aspecto de la invención consiste en proporcionar un procedimiento para depositar una superficie antimicrobiana en un sustrato que comprende las etapas de colocación de un ánodo y cátodo que comprende un metal potencial antimicrobiano en una cámara evacuada y de alimentación del cátodo para generar en el mismo un arco que ioniza el metal del cátodo en un plasma de partículas ionizadas; de introducción de un gas reactivo, tal como el oxígeno, en la cámara de vacío de tal forma que el gas reaccione con las partículas de plasma ionizado, y de control de la deposición de las partículas de plasma en el sustrato mediante el desplazamiento controlado del sustrato a una posición más cercana o más alejada de la diana durante el procedimiento de deposición.

45 También se puede lograr un control del procedimiento de deposición mediante el control del arco, de forma que la alimentación al cátodo se ajuste para alterar la velocidad de producción del arco.

Otro aspecto de la invención consiste en proporcionar en un sustrato una superficie antimicrobiana que comprende la dispersión de partículas de óxido metálico, estando seleccionado el metal de entre el grupo constituido por plata, níquel, cinc, cobre, oro, platino, niobio, tantalio, hafnio, circonio, titanio, cromo, y combinaciones de los mismos.

50 La presente invención se refiere a un procedimiento para depositar materiales antimicrobianos en un material de sustrato seleccionado. El sustrato puede ser de cualquier material, tal como metal, cerámica, plástico, vidrio, láminas flexibles, papel poroso, cerámicas o combinaciones de los mismos. Aunque el sustrato puede comprender cualquiera de una serie de dispositivos, se prefieren los dispositivos médicos en particular. Dichos dispositivos médicos incluyen catéteres, implantes, endoprótesis, cánulas traqueales, clavos ortopédicos, derivaciones, drenajes, dispositivos protésicos, implantes dentales, apósitos y cierres de heridas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la invención no se limita a dichos dispositivos, pudiendo abarcar otros dispositivos útiles en el campo de la medicina, tales como máscaras faciales, prendas de vestir, superficies y herramientas quirúrgicas.

60 En relación con la infección de los implantes, existen dos factores importantes: la introducción de bacterias durante la cirugía de implante y las aberturas transdérmicas posteriores a la cirugía. Los dispositivos transdérmicos constituyen el principal punto de infecciones. Cuando el dispositivo se separa de la piel, se forma una fisura entre la piel y el dispositivo, lo cual posibilita la contaminación bacteriana.

65 En otros aspectos, la presente invención se refiere a procedimientos mejorados y más económicos para proporcionar superficies antimicrobianas u otros componentes ajustados en dispositivos médicos, para su uso en el cuerpo humano y en aplicaciones veterinarias y de otros tipos.

El material antimicrobiano puede ser cualquier material sólido o combinación de materiales con propiedades antimicrobianas. Los materiales preferidos son metales con propiedades potenciales antimicrobianas y que son biocompatibles (es decir, que no dañan el medio ambiente al que están destinados). Entre dichos metales se incluyen la plata, el cinc, el niobio, el tantalio, el hafnio, el circonio, el titanio, el cromo, el níquel, el cobre, el platino y el oro (también designados en la presente memoria "metales antimicrobianos"). La expresión "propiedades potenciales antimicrobianas" se utiliza con el fin de resaltar el hecho de que, en su estado elemental, la reactividad de estos metales suele ser demasiado baja para actuar como agentes antimicrobianos eficaces. Sin embargo, el efecto antimicrobiano es mucho más fuerte si los metales están ionizados. Por lo tanto, los metales antimicrobianos presentan propiedades potenciales antimicrobianas que se producen cuando los metales se ionizan. Al ionizarse, los metales antimicrobianos también pueden combinarse con diversos gases reactivos, como el nitrógeno o el oxígeno, por ejemplo, para formar compuestos de nitruros, óxidos y/o combinaciones de los mismos.

Definiciones

La deposición de plasma de iones (IPD) es un procedimiento de creación de plasma con gran carga de energía mediante la utilización de una descarga por arco catódico en un material diana.

El arco catódico, también conocido como arco al vacío, es un dispositivo para la creación de plasma a partir de metal sólido. Se dirige un arco contra el metal, y la alta densidad de potencia del arco evapora e ioniza el metal, creando un plasma que sustenta al arco.

El arco al vacío es diferente del arco de alta presión, ya que el propio vapor del metal es ionizado, en lugar de un gas ambiental.

Las macropartículas o macros son partículas de mayor tamaño que un ión aislado; las nanopartículas o partículas pequeñas son partículas con un tamaño de aproximadamente 100 nanómetros; las micropartículas medianas son partículas de entre 100 nanómetros y 1 micrón; las macropartículas grandes son partículas superiores a 1 micrón.

La explosión de Coulomb se produce cuando una fuente de alimentación con intensidad suficiente interfiere en un grupo de átomos, tal como, por ejemplo, un grupo de gases, un objeto o una diana, de forma que el campo eléctrico de la fuente de alimentación repele de los átomos una parte de electrones o todos ellos. Sin los electrones, el grupo de iones explota por la repulsión de Coulomb de las cargas positivas.

La deposición de vapor de plasma (PVD) es un procedimiento de deposición de películas finas en fase gaseosa en el que el material fuente se transfiere físicamente en el vacío al sustrato, sin que participe ninguna reacción química. En este tipo de deposición se incluyen la evaporación térmica, la deposición por haz de electrones y la deposición por bombardeo. El procedimiento IPD es un subtipo de deposición en fase de vapor.

La expresión "dispositivo médico" utilizado en la presente memoria abarca, en términos generales, todos los dispositivos que se usan en el campo de la medicina, entre los que se incluyen endoprótesis, catéteres, implantes diversos y similares, independientemente del material con el cual se hayan fabricado. Las referencias de la presente memoria a dispositivos médicos y demás referencias médicas también incluyen los dispositivos y aplicaciones de uso veterinario.

La expresión "propiedades potenciales antimicrobianas" se utiliza con el fin de resaltar el hecho de que, en su estado elemental, la reactividad de algunos metales suele ser demasiado baja como para actuar a modo de agentes antimicrobianos eficaces, pero que muchos de ellos, sin embargo, muestran un efecto antimicrobiano mucho más potente cuando son ionizados. Por lo tanto, los metales antimicrobianos presentan propiedades potenciales antimicrobianas que, en muchos casos, aparecen cuando los metales se ionizan. Al ionizarse, los metales antimicrobianos también pueden combinarse con diversos gases reactivos, como el nitrógeno o el oxígeno, por ejemplo, para formar compuestos de nitruros u óxidos, y combinaciones de los mismos.

El término "multivalente" se refiere en la presente memoria a uno o varios estados de valencia, y debe interpretarse como la carga en un ión o la carga que se le podría asignar a un ión en particular según su estado electrónico.

A menos que se indique lo contrario, el óxido de plata se define como la forma singlete del óxido de plata (AgO).

El término "aproximadamente" se utiliza en la presente memoria para indicar que un determinado número no es necesariamente exacto, sino que podría ser mayor o menor que el determinado por el procedimiento o el procedimiento concreto utilizado.

PEEK - poliéter éter cetona

PTFE - politetrafluoretileno

PTFE - politetrafluoretileno expandido

UHMWPE polietileno de muy alto peso molecular

El artículo indeterminado "un/una" utilizado en las reivindicaciones no se limita necesariamente a una única especie.

Breve descripción de los dibujos

5 La figura 1 es un esquema de un aparato IPD. 1. Material diana, 2. Sustrato en proceso de revestimiento, 3. Mecanismo para mover el sustrato más cerca o más lejos del objetivo, 4. Cámara de vacío, y 5. Alimentación para el objetivo.

10 La figura 2 es otra forma de realización del aparato IPD. 1. Material diana, 2. Sustrato en proceso de revestimiento, 3. Mecanismo para mover el sustrato más cerca o más lejos del objetivo, 4. Cámara de vacío, 5. Alimentación para el objetivo, y 6. Control del arco que determina la velocidad del arco.

Descripción detallada de la invención

15 La presente invención proporciona una serie de ventajas con respecto a otros revestimientos antimicrobianos y procedimientos para la deposición de revestimientos antimicrobianos del estado de la técnica, tales como la liberación controlable, la fijación del revestimiento en el sustrato, temperaturas de funcionamiento inferiores para determinados materiales, un rendimiento significativamente mejorado en cuanto a la eficacia del procesamiento en comparación con los procedimientos convencionales por arco catódico, escalabilidad y aplicabilidad a una amplia gama de materiales de sustrato.

20 Adicionalmente, se han obtenido revestimientos superiores que no están disponibles utilizando procedimientos IPD convencionales, incluidos revestimientos de óxido de plata, de óxido de cobre y de nitruro de hafnio. Estos materiales tienen una mayor actividad antimicrobiana a espesores comparables en comparación con procedimientos más costosos, como los resumidos en la patente US nº 5.454.886, incorporada a la presente memoria como referencia. Por lo tanto, se puede lograr revestimientos más finos y períodos de procesamiento más cortos con los mismos resultados antimicrobianos utilizando los nuevos procedimientos basados en IPD. Es posible un mayor rendimiento, cuyo resultado puede ser la reducción de los costes de producción y que supone una ventaja muy significativa, especialmente para la industria médica.

25 Un factor que contribuye a la superioridad de las películas obtenidas utilizando el procedimiento descrito es el descubrimiento de que el nuevo procedimiento IPD produce un aumento, en vez de un descenso, de la deposición de macropartículas, lo cual mejora la calidad de la película. Durante años, la tendencia predominante para el experto en el uso de procedimientos tradicionales de deposición por arco catódico ha sido la reducción de la macropartículas depositadas con el fin de producir películas más limpias y más uniformes. La noción aceptada en la industria ha sido que las macropartículas en general son deletéreas para la calidad de las películas depositadas.

35 La presente invención se refiere a un procedimiento para depositar materiales antimicrobianos en un material de sustrato seleccionado. El sustrato puede ser de cualquier material, tal como metal, cerámica, plástico, vidrio, láminas flexibles, papel poroso, cerámicas o combinaciones de los mismos. Aunque el sustrato puede ser cualquiera de entre una serie de dispositivos, se prefieren especialmente los dispositivos médicos, incluidos catéteres, implantes, endoprótesis, cánulas traqueales, clavos ortopédicos, derivaciones, drenajes, dispositivos protésicos, implantes dentales, apósitos y cierres de heridas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la invención no se limita a dichos dispositivos, pudiendo abarcar otros dispositivos útiles en el campo de la medicina, tales como máscaras faciales, prendas de vestir, superficies y herramientas quirúrgicas.

40 En relación con la infección de los implantes, existen dos factores importantes: la introducción de bacterias durante la cirugía de implante y las aberturas transdérmicas posteriores a la cirugía. Los dispositivos transdérmicos constituyen el principal punto de infecciones. Cuando el dispositivo se separa de la piel, se forma una fisura entre la piel y el dispositivo, lo cual posibilita la contaminación bacteriana.

45 La presente invención, por lo tanto, se refiere a procedimientos mejorados y más económicos para proporcionar superficies antimicrobianas u otros componentes en dispositivos médicos, para su uso en el cuerpo humano y en aplicaciones veterinarias y de otros tipos. El material antimicrobiano puede ser cualquier material sólido o combinación de materiales con propiedades antimicrobianas. Los materiales preferidos son metal es como propiedades potenciales antimicrobianas y biocompatibles (es decir, que no dañen el medio ambiente al que están destinados). Entre dichos metales se incluyen la plata, el cinc, el niobio, el tantalio, el hafnio, el circonio, el titanio, el cromo, el níquel, el cobre, el platino y el oro (también designados en la presente memoria "metales antimicrobianos"). Según la presente invención, los metales antimicrobianos se depositan sobre la superficie de un sustrato o en la misma mediante la ionización, en un vacío, de un cátodo de un metal diana en un plasma de componentes particulados. Los dispositivos de deposición de plasma de iones, como los descritos en la publicación de la Solicitud Patente Internacional nº WO 03-044240, cuyos contenidos se incorporan a la presente memoria como referencia, pueden modificarse según la invención y usarse para efectuar la deposición controlada de los materiales antimicrobianos según los procedimientos descritos.

Un factor que contribuye a la superioridad de las películas obtenidas utilizando el nuevo procedimiento IPD es el descubrimiento de que es un aumento, más que un descenso, de la deposición de macropartículas lo que mejora la calidad de la película. Durante años, la tendencia predominante para el experto en el uso de procedimientos de deposición por arco catódico ha sido la reducción del número de las macropartículas con el fin de producir películas más limpias y más uniformes. La inclinación aceptada en la industria es que las macropartículas en general son deletéreas para la calidad de las películas depositadas.

En contraposición, se ha descubierto que el aumento de la cantidad de macropartículas tiene como resultado una manera eficaz de controlar la actividad antibacteriana de las películas de óxido de plata. Para una liberación rápida de la plata en el tejido circundante, puede utilizarse un revestimiento grueso y prácticamente libre de macropartículas de AgO puro. Para una liberación más ajustada, se utiliza un esquema de liberación por tiempos.

Al depositar un revestimiento en un sustrato utilizando el arco catódico, puede controlarse la cantidad relativa de macropartículas expuestas de la diámana. Las macropartículas son engrosamientos fundidos de metal que son expulsados de la diámana sin haberse evaporado por completo. Estos engrosamientos son densos y se componen de material diámana puro. Las superficies de estos engrosamientos suele estar cargada, mientras que la mayor parte del material es neutro.

Cuando las macropartículas pasan a través del plasma, la superficie exterior se oxida, formando una estructura parecida a la de una cubierta de caramelo, con un revestimiento de AgO en el exterior de la partícula y plata pura en el interior. Esto actúa a modo de cápsula de liberación por tiempos.

Los efectos de la liberación por tiempos se producen por la inestabilidad inherente de la "concha" exterior de AgO y una "concha" interior más estable de plata pura. El revestimiento exterior de óxido de plata libera su actividad antimicrobiana con relativa rapidez, destruyendo cualquier bacteria de la zona circundante. Durante el procedimiento de liberación, la plata pura interior se oxida y se libera lentamente para mantener con el tiempo la actividad antimicrobiana. El periodo de tiempo lo determina el tamaño de la macropartícula. De esta forma, pueden diseñarse revestimientos específicos de tamaños específicos de macropartículas para mantener la actividad antimicrobiana durante un periodo de tiempo seleccionado. Los intervalos de tamaño típicos para las macropartículas está comprendidos entre 10 nm y 10 micrones, dependiendo de cuánto tiempo se desee mantener la actividad.

La elución es un factor importante en la actividad antimicrobiana; sin embargo, la cantidad de plata eluida está relacionada con la actividad antimicrobiana de un dispositivo revestido de Ag/AgO. La tasa de elución debe producirse a un cierto nivel para resultar eficaz contra la formación de infecciones y películas biológicas. La tasa mínima es de aproximadamente 0,005 mg de Ag por pulgada cuadrada (0,0048 mg/pulgada cuadrada). La actividad antimicrobiana de un revestimiento de óxido de plata preparado con el procedimiento descrito en la presente memoria eluirá a este ritmo durante por lo menos 60 días. Los revestimientos de óxido de plata/plata preparados con otros procedimientos no eluyen a un ritmo constante durante más de 7 días.

Otra característica importante de la presente invención es la capacidad de incrustar un revestimiento de óxido de plata en la superficie del dispositivo, obteniéndose así una adhesión superior en comparación con los revestimientos depositados mediante otros procedimientos de deposición. El procedimiento de incrustación puede controlarse utilizando el procedimiento de control del arco a una distancia específica de la diámana, de forma que se pueden obtener revestimientos incrustados de hasta 100 nm y más para plásticos y de 10 nm y más para metales y cerámicas.

En la figura 1, se ilustra un dispositivo adecuado para llevar a cabo el procedimiento de deposición de plasma de iones. Tal como se muestra en la figura 1, un cátodo 1 del material diámana se dispone en un cámara de vacío 4. El cátodo 1 se ioniza generando un arco en el cátodo a partir de la alimentación suministrada al cátodo por una fuente de alimentación 5. Los componentes del plasma se seleccionan, se controlan o se dirigen hacia el sustrato mediante un mecanismo de control 3 que mueve el sustrato 2 más cerca o más lejos de la diámana 1.

El control adicional de la fuente de alimentación 6 que se muestra en la figura 2 también puede usarse para proporcionar un mayor control de los componentes del plasma mediante el control de la velocidad del arco.

Cuando el metal antimicrobiano deseado es la plata, por ejemplo, se coloca un cátodo de plata en la cámara de vacío del dispositivo de deposición de plasma de iones, junto con un sustrato seleccionado. La plata utilizada como cátodo es preferentemente plata de categoría médica (es decir, con una pureza del 99,99%), con el fin de evitar cualquier tipo de material potencialmente tóxico, aunque también puede usarse metal de plata de menor pureza.

La cámara de vacío se bombea a una presión de trabajo adecuada que suele encontrarse en un intervalo comprendido entre 0,0133322 Pa (0,1 mT) y 3,99966 Pa (30mT); sin embargo, la capacidad del procedimiento IPD para producir superficies antimicrobianas eficaces con tasas de liberación prolongada no depende de ninguna presión de trabajo específica dentro del intervalo típico comprendido entre 0,0133322 Pa (0,1 mT) y 3,99966 Pa (30mT). De forma similar, el procedimiento de deposición de plasma de iones no depende de la temperatura de

funcionamiento. Las temperaturas de funcionamiento típicas están en un intervalo comprendido entre 25 y 75°C y cualquier temperatura dentro de este intervalo es adecuada para producir superficies antimicrobianas.

El sustrato se puede girar, tal como sobre platos giratorios, o puede enrollarse pasando la zona de deposición en cualquier orientación relativa a la trayectoria del material de deposición de entrada. La alimentación se suministra al cátodo para generar un arco eléctrico en el cátodo. Esta alimentación puede oscilar entre algunos amperios de corriente y varios cientos de amperios, a un voltaje adecuado para el material fuente. El voltaje está típicamente comprendido entre 12 y 60 voltios, y se ajusta conforme al tamaño del material fuente, que puede ser desde algunas pulgadas hasta varios pies de longitud. El arco eléctrico ioniza el cátodo de metal de plata en un plasma de iones de plata, electrones y partículas cargadas neutramente. El oxígeno se introduce en el plasma a una tasa típica comprendida entre 10 y 1000 SCCM y se combina con los iones de plata para formar partículas de óxido de plata. El tamaño de las partículas de óxido de plata puede ser de entre menos de 1 nanómetro y aproximadamente 50 micrones, dependiendo de la tasa de liberación de iones deseada y del uso que se vaya a hacer del sustrato.

También es posible controlar la tasa de liberación de iones metálicos de las superficies antimicrobianas para obtener una tasa de liberación eficaz durante un periodo de tiempo prolongado. Dicha liberación controlada de metales se obtiene mediante la deposición de una combinación de óxidos de diversas estructuras, incluidos los óxidos monovalentes, divalentes y multivalentes, en el sustrato. Las combinaciones de óxidos exhiben distintas tasas de liberación de iones que contribuyen al control de las concentraciones de iones y a la liberación prolongada de los iones metálicos, lo cual permite una actividad antimicrobiana mejorada. Los óxidos multivalentes también pueden crearse en partículas neutras de metal, ya que se oxidan en el plasma. Esto potencia más la liberación prolongada de los materiales depositados mediante la creación de combinaciones de óxidos de diversos tamaños y estados de valencia. El beneficio de dichas combinaciones se refleja en un aumento de la liberación de iones durante un periodo de tiempo más prolongado. Las partículas de óxido de plata se depositan entonces en la superficie del sustrato en forma de dispersión de partículas de óxido de plata.

La eficacia de la superficie antimicrobiana para proporcionar una respuesta antimicrobiana también depende del tiempo de procesamiento para la formación de la superficie antimicrobiana. Con tiempos de procesamiento de más de 5 segundos y múltiples minutos se obtienen superficies antimicrobianas con distintas respuestas antimicrobianas.

La liberación controlada de metales también se obtiene mediante la deposición en el sustrato de una combinación de distintos óxidos de metal. Estas combinaciones incluyen plata y titanio, plata y oro, plata y cobre y cobre plateado y oro. Pueden combinarse otros materiales en calidad de metales depositados conjuntamente, aleaciones o capas alternas en diversas combinaciones. El control y la flexibilidad del entorno del plasma permite una gama mucho mayor de combinaciones y, en consecuencia, una amplia gama de revestimientos adaptados.

La invención se ilustra a continuación con ejemplos no limitativos.

Ejemplos

Materiales y procedimientos

Prueba de elución de muestras - La prueba de elución se efectuó para determinar el perfil de elución de plata de muestras de polipropileno revestido. La prueba de elución de plata proporciona un procedimiento cuantitativo para determinar la cantidad de plata liberada del artículo de prueba durante el periodo de tiempo especificado. La prueba se efectuó según las normas actuales de buenas prácticas de laboratorio GLP de la FDA, 21 CFR, parte 58. Cada artículo de prueba se extrajo en USP NaCl al 0,9% para la inyección a una temperatura de $37^{\circ} \pm 1^{\circ}$ C para el análisis de elución de plata mediante espectroscopia de plasma acoplado por inducción (ICP). Cada muestra se coloca por separado en 10 mL de USP NaCl al 0,9% durante un periodo de tiempo especificado. Los periodos de tiempo utilizados durante este estudio fueron de 15 min., 30 min., 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 24 h, días 2-7, día 10, día 15, día 20, día 25, y día 30. En cada punto temporal, el fluido alrededor de la muestra se decantó a un recipiente de vidrio limpio y se añadió NaCl fresco al envase de muestra. Se consiguió que el líquido decantado alcanzara un volumen total de 50 mL con agua desionizada, se descompuso con ácido y su contenido de plata se examinó mediante ICP.

Prueba de la zona de inhibición de la muestra (ZOI) - La prueba ZOI es una prueba sencilla sobre la actividad antimicrobiana que se realiza en 24 horas. La prueba no es cuantitativa, y sólo proporciona la información suficiente para indicar si se garantiza una prueba de dilución en serie. Esta prueba no proporciona información sobre necrosis o brotes de tejidos.

Prueba de dilución en serie de la muestra - La prueba de la dilución en serie proporciona una medición precisa de la cantidad de bacterias para un volumen dado. Cuando se compara con una muestra de control, puede proporcionar una medición cuantitativa de la actividad de revestimiento antimicrobiano.

Se prepara una solución bacteriana estándar a partir de un estándar McFarland 0,5. El estándar se calibra para que esté comprendido entre 0,08 y 0,1 OD a 625 nm, lo cual da un recuento bacteriano estandarizado de $1,5 \times 10^8$ cfu/mL.

Aunque las siguientes formas de realización de la presente invención se han descrito en detalle, es evidente que los expertos en la materia conocerán las modificaciones y adaptaciones pertinentes de dichas formas de realización. Debe interpretarse que dichas modificaciones forman parte del alcance de la invención.

Ejemplo 1: Catéter revestido de plata (procedimiento publicado)

Se preparó un catéter revestido de plata utilizando el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 6 de la patente US nº 5.454.886. Se depositó metal de plata en secciones de 2,5 cm de un catéter Foley de látex mediante bombardeos de magnetrón. Las condiciones de funcionamiento se efectuaron de la forma más próxima posible según el ejemplo publicado; es decir, la tasa de deposición fue de 20 nm (200 Å) por minuto; la presión de trabajo del argón fue de 3,99966 Pa (30 m Torr) y la razón de la temperatura del sustrato y el punto de fusión de la plata de metal del revestimiento, T/T_m, fue de 0,30. En este ejemplo, los ángulos de incidencia variaron porque el sustrato era redondo y desigual; es decir, que los ángulos de incidencia variaban alrededor de la circunferencia y, a una escala mayor, a lo largo de los lados y las cubiertas de los muchos elementos de la superficie. Se comprobó el efecto antimicrobiano en *S. aureus* mediante una zona de inhibición (Tabla 1).

TABLA 1

	Resultados publicados en la patente nº 5.454.886	Resultados experimentales
Zona de inhibición	0,5 mm	
T/T _m	0,38	
Zona de inhibición	16 mm	<1 mm
T/T _m	0,30	0,30

En las mismas condiciones de T/T_m, publicada anteriormente, y repitiendo las condiciones establecidas en el ejemplo 6 de la patente US nº 5.454.889, la zona de inhibición observada (ZOI) alrededor del catéter era significativamente inferior que la ZOI descrita. La prueba ZOI se efectuó utilizando *S. aureus* como se describe en el ejemplo 1 de la patente US nº 5.454.886.

Ejemplo 2: Revestimiento antimicrobiano bombardeado por magnetrón DC (procedimiento publicado).

Se siguió el procedimiento del ejemplo 7 en la patente US nº 5.454.886. Se revistió un catéter Foley de látex revestido de teflón con plata pura al 99,99% bombardeada por magnetrón DC en la superficie con las condiciones usadas con:

0,5 kW de potencia, 5,33288 Pa (40 m Torr) de Ag/O₂, 20 °C de temperatura inicial de sustrato, una distancia de cátodo/ánodo de 100 mm, y un espesor final de película de 300 nm.

Los gases de trabajo utilizados fueron Ag comercial y Ag/O₂ con % de peso de 99/1.

El efecto antimicrobiano del revestimiento se probó mediante una prueba de la zona de inhibición. Se repartió agar de Mueller Hinton en cápsulas de Petri. Se asignaron placas de agar para el secado superficial anterior a la inoculación con una superficie de *Staphylococcus aureus* con número de ATCC 25923. El inoculante se preparó a partir de Bactrol Discs (Difco, M.), que se reconstituyeron mediante las indicaciones del fabricante. Inmediatamente después de la inoculación, los materiales revestidos que se iban a someter a la prueba se colocaron en la superficie del agar. Las cápsulas se incubaron durante 24 horas a 37°C. Tras el periodo de incubación, se midió la ZOI y se calculó una zona de inhibición corregida como se especifica a continuación: zona de inhibición corregida = zona de inhibición - diámetro del material de prueba en contacto con el agar. Los resultados publicados no mostraron zonas de inhibición para las muestras sin revestir. Se describió una zona corregida de inhibición de 11 mm para catéteres bombardeados en el Ag/O₂ con % de peso de 99/1 utilizando una presión de gas de trabajo de 5,33288 Pa (40 m Torr).

Se repitió el experimento en las condiciones publicadas especificadas en la tabla 2. Se observó una ZOI pequeña de menos de 1 mm.

TABLA 2

Condiciones del bombardeo de magnetrón DC utilizado para revestimientos antimicrobianos			
Muestras bombardeadas en argón comercial		Muestras bombardeadas en Ar/O ₂ con % de peso 99/1	
Alimentación	0,1 kW	Alimentación	0,5 kW
Presión de argón:	0,66661 Pa (5 m Torr)	Presión de Ag/O ₂ :	5,33288 Pa (40 m Torr)
Sustrato inicial	20°C	Sustrato inicial	20°C
Temperatura:		Temperatura:	
Cátodo/Ánodo	40 mm	Cátodo/Ánodo	100 mm
Distancia:		Distancia:	
Grosor de la película:	250 nm (2500 A)	Grosor de la película:	300 nm (3000 A)
ZOI (publicado)	0	ZOI	11 mm
Resultados experimentales (repetidos en las condiciones publicadas más arriba)			
ZOI	0	ZOI	<1 mm

5 Al repetir las condiciones publicadas más anteriormente, los resultados experimentales mostraron una ZOI pequeña de menos de 1 mm.

Ejemplo 3: Películas antimicrobianas de plata compuesta (procedimiento publicado)

10 Este ejemplo muestra un procedimiento propio del estado de la técnica para la preparación de un revestimiento antimicrobiano compuesto formado por el bombardeo reactivo que aparece en el ejemplo 11 de la patente 5.454.886. La tabla 3 muestra una lista con las condiciones publicadas de bombardeo y las condiciones utilizadas para el estudio comparativo en comparación con los resultados experimentales obtenidos siguiendo las etapas del procedimiento publicado.

15

TABLA 3

Publicadas	Condiciones de bombardeo	Experimentales
Diana	Ag al 99,99%	99,99%
Gas de trabajo	Ar/O ₂ al 80/20%	Ar/O ₂ al 80/20%
Gas P de trabajo	0,333305 - 6,6661 Pa (2,5-50 mTorr)	5,33288 Pa (40 mTorr)
Alimentación	0,1-2,5 kW	0,5 kW
Sustrato T	entre -5 y 20° C	20° C
Distancia de ánodo/cátodo	entre 40 y 100 mm	100 mm
Base P	<0,0533288 Pa (<4x10 ⁻⁴ Torr)	
ZOI	6-12 mm	0 a 2 mm

Ejemplo 4: Prueba *in vitro* de catéteres revestidos con óxido de plata

20 Este ejemplo muestra la eficacia del revestimiento antimicrobiano en diversos organismos grampositivos y gramnegativos. Los organismos probados para la zona general de inhibición fueron: las bacterias grampositivas *E. faecalis*, *S. aureus* MR, y *S. epidermis*. Las bacterias gramnegativas fueron *E. coli*, *K. pneumoniae*, y *P. aeruginosa*.

25 El procedimiento utilizado para probar la ZOI fue una transferencia de placa a placa de un máximo de 4 días. Cada una de las bacterias indicadas anteriormente se depositó en agar de soja triptica. La placa prefabricada se inoculó con la bacteria, se dividió en tres secciones iguales, y se colocó una muestra de catéter Foley de una pulgada de largo revestida con 200 nm de óxido de plata en el centro de cada parte después de la inoculación. Las muestras se colocaron en una incubadora a 37°C y la ZOI se midió tras 24, 48, 72 y 96 horas.

30 La ZOI total se define como la ZOI menos la anchura de la muestra. Para este experimento, las mediciones se efectuaron a partir de la ZOI total y se dividieron por la mitad. En caso de no haber ZOI medible ni películas biológicas, y de que el organismo no creciera más allá de la muestra ni se fijaba a ella, la medición se anotó como 0,0 mm. En caso de observarse una película biológica, se registró como -1,0 mm. Se repitió la transferencia de placa a placa hasta detectar una película biológica o registrar una medición de 0,0 mm. para 2 transferencias. Cada organismo tenía tres placas y cada placa tenía tres puntos de datos para la muestra yuxtapuesta y el catéter de control. Se llevaron a cabo mediciones diarias. Se realizó una media de tres mediciones por placa para obtener una ZOI diaria de placas. Esto se hacía para compensar las concentraciones demasiado pesadas o demasiado ligeras. Todas las mediciones se efectuaron en mm. Una medición de 0,0 indica que el organismo creció hasta la muestra de plata pero no se adhirió ni creó una película biológica en el catéter de la muestra de plata. Todas las muestras sin excepción mostraron películas biológicas desde el primer día. En la tabla 4 se muestran los resultados.

40

TABLA 4

Día 1

	Placa 1	Placa 1	Placa de control 1	Placa 2	Placa 2	Placa de control 2	Placa 3	Placa 3	Placa de control 3
	Anchura del área (mm)	ZOI		Anchura del área (mm)	ZOI		Anchura del área (mm)	ZOI	
E. faecalis(+)									
Día 1	2,0	1,0	0,0	3,0	1,5	0,0	1,0	0,5	0,0
	3,0	1,5	0,0	4,0	2,0	0,0	4,0	2,0	0,0
	3,0	1,5	0,0	3,0	1,5	0,0	3,0	1,5	0,0
Día 2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Día 3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	1,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,0	1,5	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	4,0	2,0	0,0
S. epidermis (+)									
Día 1	3,0	1,5	0,0	9,0	4,5	0,0	2,0	1,0	0,0
	3,0	1,5	0,0	12,0	6,0	0,0	9,0	4,5	0,0
	8,0	4,0	0,0	10,0	5,0	0,0	8,0	4,0	0,0
Día 2	1,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	1,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	1,0	0,5	0,0	4,0	2,0	0,0
	2,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	1,0	0,0
Día 3	3,0	1,5	0,0	6,0	3,0	0,0	5,0	2,5	0,0
	0,0	0,0	0,0	4,0	2,0	0,0	6,0	3,0	0,0
	2,0	1,0	0,0	3,0	1,5	0,0	6,0	3,0	0,0
Día 4	1,0	0,5	0,0	2,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	4,0	2,0	0,0	2,0	1,0	0,0	2,0	1,0	0,0
	2,0	1,0	0,0	2,0	1,0	0,0	2,0	1,0	0,0
E. Coli (-)									
Día 1	2,0	1,0	0,0	5,0	2,5	0,0	0,0	0,0	0,0
	7,0	3,5	0,0	2,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	1,0	0,5	0,0	10,0	5,0	0,0	6,0	3,0	0,0
Día 2	0,0	0,0	0,0	4,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	4,0	2,0	0,0	5,0	2,5	0,0	0,0	0,0	0,0
	2,0	1,0	0,0	2,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Día 3	2,0	1,0	0,0	4,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	1,0	0,5	0,0	4,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	1,0	0,5	0,0	3,0	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0
Día 4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	2,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	2,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0
K. pneumoniae (-)									
Día 1	1,0	0,5	0,0	1,0	0,5	0,0	1,0	0,5	0,0
	3,0	1,5	0,0	4,0	2,0	0,0	4,0	2,0	0,0
	2,0	1,0	0,0	1,0	0,5	0,0	2,0	1,0	0,0
Día 2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	1,0	0,5	0,0	4,0	2,0	0,0	3,0	1,5	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Día 3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	1,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,0	1,5	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	4,0	2,0	0,0
P. aeruginosa (-)									
Día 1	1,0	0,5	0,0	6,0	3,0	0,0	2,0	1,0	0,0
	2,0	1,0	0,0	7,0	3,5	0,0	4,0	2,0	0,0
	1,0	0,5	0,0	5,0	2,5	0,0	2,0	1,0	0,0
Día 2	0,0	0,0	0,0	4,0	2,0	0,0	1,0	0,5	0,0
	1,0	0,5	0,0	5,0	2,5	0,0	0,0	0,0	0,0
	1,0	0,5	0,0	4,0	2,0	0,0	1,0	0,5	0,0

TABLA 4 (continuación)

	Placa 1	Placa 1	Placa de control 1	Placa 2	Placa 2	Placa de control 2	Placa 3	Placa 3	Placa de control 3
	Anchura del área (mm)	ZOI		Anchura del área (mm)	ZOI		Anchura del área (mm)	ZOI	
Día 3	0,0	0,0	0,0	3,0	1,5	0,0	2,0	1,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	3,0	1,5	0,0	3,0	1,5	0,0
	0,0	0,0	0,0	3,0	1,5	0,0	4,0	2,0	0,0
S. aureus									
MR(+)									
Día 1	2,0	1,0	0,0	5,0	2,5	0,0	1,0	0,5	0,0
	3,0	1,5	0,0	2,0	1,0	0,0	2,0	1,0	0,0
	2,0	1,0	0,0	10,0	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Día 2	3,0	1,5	0,0	4,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	2,0	1,0	0,0	5,0	2,5	0,0	0,0	0,0	0,0
	5,0	2,5	0,0	2,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Día 3	0,0	0,0	0,0	4,0	2,0	0,0	3,0	1,5	0,0
	0,0	0,0	0,0	4,0	2,0	0,0	4,0	2,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	3,0	1,5	0,0	3,0	1,5	0,0
Día 4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	1,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	2,0	1,0	0,0	3,0	1,5	0,0
	0,0	0,0	0,0	2,0	1,0	0,0	3,0	1,5	0,0

5 Ejemplo 5: Prueba *in vivo* de un catéter revestido con óxido de plata

Este ejemplo muestra la prueba *in vivo* de dos piezas idénticas de material de catéter con un revestimiento de óxido de plata de 200 nm en un conejo. Los dispositivos de la prueba se esterilizaron por ETO. Para cada una de las dos piezas de catéter, se prepararon cuatro segmentos de la parte antimicrobiana del catéter (aproximadamente 4 pulgadas de longitud). Los dispositivos de prueba se utilizaron de la manera estipulada y se mantuvieron a temperatura ambiente.

Se implantaron un total de ocho segmentos de catéter (cuatro segmentos de cada material de catéter) en una hembra blanca de conejo de Nueva Zelanda. Antes del implante el día 1, se pesó y se anestesió al animal con una inyección intravenosa de un cóctel de ketamina/xilazina (87 mg/mL de ketamina, 13 mg/mL de xilazina) a 0,1 mL/kg. La edad del animal estaba comprendida entre 23 y 25 semanas y el primer día pesaba 2,63 kg.

Una semana después del implante del catéter, se colocó un organismo de reinmunización (*S. aureus* o *E. coli*) en la piel alrededor de cada lugar de entrada del catéter (dos segmentos de cada material del catéter reinmunizados con *S. aureus* y los otros dos segmentos de cada material de catéter reinmunizados con *E. coli*). Se sacrificó al animal 48 horas después de la reinmunización bacteriana.

En la tabla 5, se describen los parámetros del tratamiento. La reinmunización bacteriana tuvo lugar el día 8, de acuerdo con el protocolo utilizado.

TABLA 5

Grupo	Nº	Implante (8 lugares de implante)	Vía	Lugar del implante	Reinmunización bacteriana	Necropsia (Día)
A	1	1 lugar/segmento del catéter	Percutánea	Periespinal	Día 8	Día 10

La zona paravertebral se sujetó con clípers eléctricos y se preparó con povidona yodada y alcohol al 70%. El animal tenía ocho lugares de implante a lo largo de la espalda. Cada sitio estaba situado a entre 2,5 y 5,0 cm desde la línea media y se encontraban separados por una distancia de aproximadamente 2,5 cm. Los lugares de implante se identificaron con un marcador permanente.

En cada lugar de implante, la piel se pinchó en el músculo con una aguja de calibre 16. El segmento del catéter se introdujo en el músculo por el ID de la aguja y ésta se retiró, que dándose la mitad del segmento del catéter implantado a través de la piel en el músculo. Se implantó una sección del material de catéter en cada lugar. Se implantaron al conejo cuatro segmentos de cada una de las dos piezas idénticas, para un total de ocho implantes. El segmento del catéter expuesto se recubrió con un apósito estéril. En la tabla 6, se identifican las ubicaciones de los lugares de implante en la espalda del animal.

TABLA 6

Nº del lugar	Lado	Región	Material implantado
1	Izquierdo	Craneal	3659-16
2	Izquierdo	Craneal - Centro	3659-16
3	Izquierdo	Caudal - Centro	3659-17
4	Izquierdo	Caudal	3659-17
5	Derecho	Craneal	3659-16
6	Derecho	Craneal - Centro	3659-16
7	Derecho	Caudal - Centro	3659-17
8	Derecho	Caudal	3659-17

5 El día 8, se retiró el apósito estéril de cada uno de los segmentos de cada uno de los catéteres expuestos. La piel circundante de cada lugar de entrada del catéter recibió una instilación superficial de una suspensión de 1 ml con $2,2 \times 10^5$ CFU/mL de *S. aureus* o $5,10 \times 10^2$ CFU/mL de *E. coli*. Un segmento de cada material de catéter se reimmunizó con *S. aureus* y un segmento de cada material de catéter se reimmunizó con *E. coli*. Después de la inoculación, los segmentos de catéter se volvieron a recubrir con un apósito estéril. En la tabla 7, se indica el organismo de inoculación utilizado en cada lugar.

TABLA 7

Nº del lugar	Lado	Región	Material implantado	Organismo de inoculación	Comentarios
1	Izquierdo	Craneal	3659-16	<i>S. aureus</i>	Administrado 1 mL de suspensión bacteriana por vía tópica
2	Izquierdo	Craneal - Centro	3659-16	N/A ¹	N/A
3	Izquierdo	Caudal - Centro	3659-17	N/A ¹	N/A
4	Izquierdo	Caudal	3659-17	N/A ¹	N/A
5	Derecho	Craneal	3659-16	N/A ¹	N/A
6	Derecho	Craneal - Centro	3659-16	<i>E. coli</i>	Administrado 1 mL de suspensión bacteriana por vía tópica
7	Derecho	Caudal - Centro	3659-17	<i>E. coli</i>	Administrado 1 mL de suspensión bacteriana por vía tópica
8	Derecho	Caudal	3659-17	<i>S. aureus</i>	Administrado 1 mL de suspensión bacteriana por vía tópica

15 N/A = No aplicable

20 El día 10 se sacrificó al animal con una inyección intravenosa de una solución comercial para tal fin según el protocolo del Brain Chemistry Optimization Program 01-1 1-21-22-02-026. Todo el implante se reunió de manera aséptica y se sometió a una determinación bacteriana cuantitativa. Se tomó una muestra superficial de la zona del tracto del músculo y de la piel. En este estudio, no se reunieron muestras debido a que varios catéteres se habían retirado y el tracto del implante no se veía. Una parte del músculo alrededor del tracto del implante se colocó en formalina amortiguada neutra al 10% y se remitió a Colorado Histo-Prep (Fort Collins, CO) para su análisis por parte de un consejo de patólogos veterinarios certificados. En cuatro de los ocho lugares de implante (lugares nº 1, 6, 7 y 8), las porciones internas y externas del implante se reunieron por separado en caldo de soja triptica (Tryptic Soy Broth). Estos fueron los lugares que todavía tenían una parte del catéter en la piel.

25 Las observaciones clínicas mostraron que el conejo permaneció sano y que no presentó indicios de infección, tal como se indica en la tabla 8.

30 **Tabla 8: Observaciones clínicas de la salud del conejo**

Grupo	Nº de animal	Día	Observaciones clínicas		
			General	Heces	Apetito
A	17	2-3	G0	S0	A0
		4-5	G0	S1	A0
		6-8	G0	S0	A0
		9-10	G0	S1	A0

Clave:

G0 = Apariencia normal; brillante, atento y receptivo
 S0 = Heces normales
 S1 = Heces blandas
 A0 = Ingestión de cantidades normales de alimento

Para cada material de prueba, se inoculó un lugar de implante con *S. aureus* y un lugar de implante con *E. coli* (lugares n.º 1, 6, 7 y 8). Para los lugares inoculados, se evaluó la identificación y el crecimiento microbiano de dos ubicaciones de implantes, identificadas como interna y externa. Las secciones del catéter sobre la piel se identificaron como los lugares de implante externo y las secciones del catéter bajo la piel se identificaron como los lugares de implante interno.

Para los otros cuatro lugares de implante (lugares n.º 2-5), no se llevó a cabo inoculación, puesto que no había ningún implante visible externo a la piel el día de la inoculación (día 8). Para estos lugares, se evaluó la identificación y el crecimiento microbiano de porciones subcutáneas del catéter.

Para el lugar implantado con el material de catéter 3659-16 y reinmunizado con *S. aureus* (lugar n.º 1), se identificó un crecimiento positivo del organismo de reinmunización en los lugares de implante externo e interno. Para el lugar implantado con el material de catéter 3659-16 y reinmunizado con *E. coli* (lugar n.º 6), el crecimiento bacteriano identificado como *Staphylococcus hominis* se encontraba presente en el lugar de implante interno; este crecimiento se debió a la contaminación medioambiental. En este lugar, no se identificó crecimiento del organismo de reinmunización (*E. coli*) en el lugar de implante interno o externo.

Para el lugar implantado con el material de catéter 3659-17 y reinmunizado con *S. aureus* (lugar n.º 8), se identificó un crecimiento positivo del organismo de reinmunización únicamente en el implante externo. El lugar implantado con el material de catéter 3659-17 y reinmunizado con *E. coli* (lugar n.º 7) no presentaba crecimiento en los lugares de implante interno ni externo.

Los otros cuatro lugares de implante, que no fueron inoculados (lugares n.º 2-5), no presentaron crecimiento bacteriano. Véase la tabla 9.

TABLA 9

Resultados del crecimiento microbiológico de los lugares de implante

Grupo	Nº de animal	Lugar del implante	Material implantado	Identificación del crecimiento microbiológico		
				Organismo de reinmunización	Resultados del cultivo	ID bacteriano
A	17	1 - Interno	3659-16	<i>S. aureus</i>	Crecimiento positivo	<i>S. aureus</i>
		1 - Externo	3659-16	<i>S. aureus</i>	Crecimiento positivo	<i>S. aureus</i>
		2	3659-16	No se aplicaron bacterias	Sin crecimiento	N/A
		3	3659-17	No se aplicaron bacterias	Sin crecimiento	N/A
		4	3659-17	No se aplicaron bacterias	Sin crecimiento	N/A
		5	3659-16	No se aplicaron bacterias	Sin crecimiento	N/A
		6 - Interno	3659-16	<i>E. coli</i>	Crecimiento positivo	<i>S. hominis</i>
		6 - Externo	3659-16	<i>E. coli</i>	Sin crecimiento	N/A
		7 - Interno	3659-17	<i>E. coli</i>	Sin crecimiento	N/A
		7 - Externo	3659-17	<i>E. coli</i>	Sin crecimiento	N/A
8 - Interno	3659-17	<i>S. aureus</i>	Sin crecimiento	N/A		
8 - Externo	3659-17	<i>S. aureus</i>	Crecimiento positivo	<i>S. aureus</i>		

N/A = No aplicable

No se hallaron pruebas visibles de infección o reacción de los tejidos en ninguno de los lugares de implante. En todos los lugares de implante, se detectó decoloración entre negra y gris del músculo y la fascia subcutánea en la ubicación del implante. En la tabla 10, se resumen los resultados.

TABLA 10

Observaciones de necropsia

Grupo	Nº de animal	Lugar del implante	Material implantado	Observaciones de necropsia	
				Condición de la ubicación	Observaciones generales ²
A	17	1	3659-16	Catéter retirado del músculo	Sin evidencia aparente de infección o reacción de los tejidos.

TABLA 10 (continuación)

Grupo	Nº de animal	Lugar del implante	Material implantado	Observaciones de necropsia	
				Condición de la ubicación	Observaciones generales ²
		2	3659-16	Parte del catéter en el músculo. Se retiró la mitad.	Sin evidencia aparente de infección o reacción de los tejidos.
		3	3659-17	Parte del catéter en el músculo.	Sin evidencia aparente de infección o reacción de los tejidos.
		4	3659-17	Parte del catéter todavía en el músculo.	Sin evidencia aparente de infección o reacción de los tejidos.
		5	3659-16	Parte del catéter todavía en el músculo.	Sin evidencia aparente de infección o reacción de los tejidos.
		6	3659-16	Catéter retirado del músculo.	Sin evidencia aparente de infección o reacción de los tejidos.
		7	3659-17	Catéter retirado del músculo.	Sin evidencia aparente de infección o reacción de los tejidos.
		8	3659-17	Catéter retirado del músculo.	Sin evidencia aparente de infección o reacción de los tejidos.

N/A = No aplicable

5 Los resultados mostraron que los catéteres antimicrobianos impregnados de plata/óxido de plata previnieron la formación de bacterias, colonias de bacterias y películas biológicas. Los resultados antimicrobianos fueron estables en todos los lugares de implante, y el revestimiento antimicrobiano permaneció efectivo incluso después de una reinmunización microbiana con *E. coli* o *S. aureus*, realizada el octavo día. No se observó necrosis. Las lesiones fueron las propias de las reacciones del músculo ante cuerpos extraños, con una reacción inflamatoria más acentuada en el tejido subcutáneo.

Ejemplo 6: Elución del revestimiento de óxido de plata

15 Se evaluaron un total de veinte muestras de prueba, revestidas un cm^2 de polipropileno con el revestimiento de óxido de plata habitual. Se tomaron dos muestras de un total de diez muestras distintas para ambos grupos de prueba. La prueba se efectuó por duplicado utilizando análisis de plasma acoplado por inducción para determinar la cantidad de plata presente en cada punto de tiempo. Después se hizo un promedio de los valores para un total de diez valores registrados para cada grupo de prueba. Los valores de elución se dan en la forma mg/muestra, que en este caso es mg/pulgada cuadrada.

20 Todas las muestras exhibieron un comportamiento estable durante las primeras 24 horas en la solución de NaCl. Hubo un ligero máximo a las cuatro horas aproximadamente, antes de que los valores se nivelaran a las 24 horas aproximadamente.

25 Todas las muestras presentaron un comportamiento muy estable. Los valores fueron bastante estables desde el día 1 hasta el día 5; alcanzaron un máximo aproximadamente el día 6 y posteriormente se nivelaron desde el día 7 hasta el 30.

30 La elución media para las muestras de polipropileno revestidas en todos los puntos de tiempo es de unos 0,005 mg por $6,4516 \text{ cm}^2$ (pulgada cuadrada) (0,0048 mg/pulgada cuadrada). Las muestras presentan una elución de plata bastante estable a lo largo de todo el estudio, con ligeros máximos registrados a las 4 horas y después de 6 días en solución salina. Con los valores de elución y un valor total de la plata aproximado de 1,05 mg por $6,4516 \text{ cm}^2$ (pulgada cuadrada) (obtenido de pruebas externas) para el polipropileno.

Ejemplo 7: Prueba de cicatrización in vivo del sustrato revestido ePTFE

40 Este ejemplo muestra, a través de la prueba in vivo, la capacidad del revestimiento de óxido de plata de 200 nm de no causar necrosis. Se revistieron muestras de 1 cm^2 de ePTFE con el revestimiento de óxido de plata de 200 nm estándar y se implantaron en un conejo de forma subcutánea, tal y como se describe en el anterior ejemplo 6. Se hicieron explantes de los sustratos a los 9 y 22 días para estudiar la cicatrización del tejido alrededor de la parte implantada revestida de óxido de plata. Los resultados se describen en la tabla 11.

Tabla 11 – Informe histológico sobre el revestimiento de óxido de plata de 200 nm

Grupo de tratamiento	Duración del implante; días	ePTFE// superficie visceral	ePTFE// superficie de malla	Partículas de plata / observaciones particulares
Malla de control sin revestir	9	De una a varias capas de mps; más de 10 capas de sscs con ncf.	MF: rodeada de mps w occ gcs w ncf Malla: rellena w mps w ncf; baso y pmns occ.	No
	22	Respuesta fibrótica ligeramente fina comprendida de fibroblastos (células fusiformes) en una matriz de colágeno. Macrófagos y células gigantes occ en la interfase.	Respuesta fibrótica en la superficie de ePTFE continua con la respuesta dentro de los elementos de monofilamentos circundantes y la malla.	No
Muestra de malla revestida de óxido de plata de 1200 nm	9	De una a varias capas de mps grandes. La superposición fibrótica sugiere pérdida de núcleos. Nucleosis. Gcs prominentes.	MF: Dec nos de malla mps: Red escasa de fibrina celular. Detrito de tejido. Áreas focales de detrito necrótico.	Gcs prominentes con partes. Occ partículas mayores de plata. Lámina continua de mps w partes – vis superficie.
	22	Registros de respuesta fibrótica habituales. Ppt negro (combinado con el detrito refráctil) registrado dentro de los macrófagos con respuesta. Detrito de ref wi mps y gcs en la interfase.	Respuesta fibrótica en la superficie TFE. Mastocitos/basocitos abundantes en la respuesta. Ppt negro Occ (detrito ref) registrado. Detrito Ref. wi mps y gcs en la interfase.	Ppt negro combinado con detritos refráctiles registrados con mps y gcs, ambos en la respuesta fibrótica en interfase TFE.
Muestra de malla revestida de óxido de plata de 1200 nm	9	De una a varias capas de mps Modest ncf.	MF: circundado por mps w occ gcs // Malla ligeramente reducida: Modest ncf w mps; respuesta vascular prominente.	Partículas de Freq Ag wi mps. Principalmente lámina fibrótica intracelular (vis superficie) – partes wi mps.
	22	Registros de respuesta fibrótica habituales. Mps dispersos w detrito de ppt negro (refráctil) y modelo de lámina w mps con ppt negro. Superficie TFE alineada mediante mps wo detrito.	Respuesta fibrótica en la superficie TFE. Mps dispersos occ w black ppt.	Ppt dispersos wi respuesta de malla y respuesta visceral.

Abreviaturas utilizadas en la tabla 11:

Occ ocasi
 PMSs célula
 Mps mucop
 SSCs células
 MF microfibr
 Base basófi
 W co
 Ncf
 onal
 as polimorf nucleares
 olisacáridos
 fusiformes
 los
 n
 factor quimiotáctico neutrófilo

Ejemplo 8: Deposición por arco catódico con sustrato móvil

Este ejemplo muestra cómo afecta un sustrato móvil al tamaño de las macropartículas, controlando así la liberación de óxido de plata.

5 El sustrato (sustrato uno) se colocó en un soporte móvil a una distancia de 30 pulgadas de la diana. La cámara se bombeó a un nivel de 0,066661 Pa (5E-4 Torr). El arco se inició con una corriente de 100 amperios y 16 voltios. Se introdujo oxígeno en la cámara a una tasa de 200 SCCM. El sustrato se trasladó más cerca de la diana a una velocidad de una pulgada cada 15 segundos. Esto se mantuvo hasta que el sustrato se colocó a 8 pulgadas de la diana.

En un experimento complementario, un sustrato (sustrato dos) se colocó a una distancia de 30 pulgadas de la diana con la misma corriente, voltaje, tiempo total y tasa de flujo de oxígeno. Esta vez el sustrato se dejó inmóvil.

15 La prueba ZOI inicial mostró la misma zona de tamaño en un periodo de 24 horas. Se efectuó transferencia de placas para varias bacterias, los resultados de la cual se muestran en la tabla 12. Se observa que el sustrato que se movió hacia la diana durante el proceso de deposición mostró actividad antimicrobiana durante un periodo de tiempo más prolongado que el sustrato que se dejó inmóvil.

20 Además de las pruebas ZOI, se examinaron secciones cruzadas de los dos sustratos mediante análisis SEM. En la primera muestra, la cantidad y el tamaño de las macropartículas aumentó con el grosor de la película; es decir, que había menos macropartículas y más pequeñas cerca del sustrato y el número y el tamaño aumentó al mismo tiempo que creció el grosor de la película. A la inversa, la sección cruzada de la segunda muestra fue uniforme con muy pocas macropartículas.

25

TABLA 12

Día 1						
	Substrate	1		Substrate	2	
	Placa 1 ZOI (mm)	Placa 2 ZOI (mm)	Placa de control	Placa 1 ZOI (mm)	Placa 2 ZOI (mm)	Placa de control
E. faecalis (+)						
Día 1	4,0	4,0	0,0	3,0	3,0	0,0
	4,0	4,5	0,0	4,0	2,0	0,0
	3,0	4,5	0,0	3,0	2,0	0,0
Día 2	2,0	3,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	3,0	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0
	2,0	3,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Día 3	1,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0
	1,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,5	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0
S. epidermis (+)						
Día 1	10,0	10,0	0,0	9,0	8,0	0,0
	11,0	10,0	0,0	12,0	6,0	0,0
	9,0	10,0	0,0	10,0	12,0	0,0
Día 2	7,0	3,5	0,0	0,0	0,5	0,0
	7,0	3,5	0,0	1,0	0,0	0,0
	5,0	2,5	0,0	0,0	0,0	0,0
Día 3	6,0	6,0	0,0	0,0	0,5	0,0
	4,5	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	5,0	5,0	0,0	1,0	0,0	0,0
Día 4	1,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	4,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	2,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0
E. Coli (-)						
Día 1	5,0	6,0	0,0	5,0	6,0	0,0
	7,0	6,0	0,0	8,0	4,0	0,0
	1,0	5,0	0,0	10,0	9,0	0,0
Día 2	3,0	2,5	0,0	0,0	1,0	0,0
	4,0	2,5	0,0	1,0	0,0	0,0
	2,0	1,0	0,0	3,0	2,5	0,0

TABLA 12 (continuación)

	Substrate	1		Substrate	2	
	Placa 1 ZOI (mm)	Placa 2 ZOI (mm)	Placa de control	Placa 1 ZOI (mm)	Placa 2 ZOI (mm)	Placa de control
Día 3	2,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	3,0	2,5	0,0	0,0	0,0	0,0
	2,0	2,0	0,0	1,0	0,5	0,0
Día 4	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	1,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0
K. pneumoniae (-)						
Día 1	3,0	4,0	0,0	2,0	2,0	0,0
	3,0	2,5	0,0	4,0	3,0	0,0
	2,0	3,0	0,0	2,0	3,0	0,0
Día 2	2,0	3,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	1,0	1,5	0,0	1,0	0,0	0,0
	1,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0
Día 3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	1,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
P. aerugosia (-)						
Día 1	10,0	12,0	0,0	6,0	6,0	0,0
	12,0	12,0	0,0	7,0	6,5	0,0
	10,0	10,0	0,0	5,0	6,5	0,0
Día 2	4,0	3,0	0,0	1,0	0,5	0,0
	4,0	2,5	0,0	3,0	2,5	0,0
	4,0	1,0	0,0	3,0	0,5	0,0
Día 3	2,0	3,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	1,5	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	3,0	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0
S. aureus MR (+)						
Día 1	12,0	14,0	0,0	6,0	7,0	0,0
	13,0	12,5	0,0	4,0	7,0	0,0
	12,0	10,0	0,0	12,0	10,0	0,0
Día 2	9,0	8,0	0,0	2,0	2,0	0,0
	7,0	7,5	0,0	4,0	2,0	0,0
	10,0	7,0	0,0	2,0	4,0	0,0
Día 3	4,0	5,0	0,0	1,0	0,0	0,0
	5,0	4,5	0,0	4,0	1,0	0,0
	6,0	8,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Día 4	1,0	2,5	0,0	0,0	0,0	0,0
	2,0	3,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	1,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0

Ejemplo 9 - Control del arco

5 Este ejemplo muestra que el control del arco está directamente relacionado con el tamaño y la frecuencia de las macropartículas producidas. En este ejemplo, se realizaron dos pasadas de muéstras. La primera (tercera muestra) no tenía control del arco y el sustrato se colocó a una distancia de 30,48 cm (12 pulgadas) de la diana. La segunda (cuarta muestra) no tenía control del arco y el sustrato también se colocó a una distancia de 30,48 cm (12 pulgadas) de la diana. Ambas muestras se colocaron en la cámara, en momentos distintos para pasadas distintas, y se bombearon a 0,066661 Pa (5E-4 Torr). En un principio, el arco se fijó a 100 amperios para todos los suministros de potencia. Cada diana tenía dos suministros para un total de inicio de 200 amperios. La tercera muestra se pasó durante cinco minutos sin control de arco. La cuarta muestra se pasó con una conmutación optimizada de la corriente a un ritmo de 300 hercios.

15 La conmutación mantuvo siempre los 200 amperios en la diana, pero cada alimentación de potencia se sometió a rampas ascendentes y descendentes de forma que, en cualquier momento, la corriente no era igual en los suministros. Esto obligaba al arco a recorrer una distancia concreta en un espacio de tiempo concreto, controlándose así la densidad y el tamaño de las macropartículas.

20 En las muestras tercera y cuarta se efectuó un análisis SEM de sección cruzada. Se observó que, mientras que las películas eran estables en todo el espesor, la cuarta muestra presentaba un promedio mucho mayor de tamaño y densidad de macropartículas que la tercera muestra. El tamaño medio de las macropartículas en la tercera muestra

fue de aproximadamente un micrón, con una densidad de $10^3 / \text{cm}^2$. El tamaño medio de las macro partículas en la cuarta muestra fue de aproximadamente tres micrones, con una densidad de $10^4 / \text{cm}^2$.

Ejemplo 10 - Prueba *in vitro* de AgO en metales

Este ejemplo muestra la eficacia del revestimiento de AgO en Ti-6-4 y CoCrMo. Las muestras quinta y sexta se limpiaron utilizando los procedimientos habituales y se colocaron en la cámara de vacío a una distancia de 30,48 cm (12 pulgadas) de la diana. El revestimiento habitual de óxido de plata se depositó en las piezas y se efectuó una prueba ZOI durante tres días. La quinta muestra era Ti-6-4 y la sexta muestra era CoCrMo. En la tabla 13 resumen los resultados.

TABLA 13

Día 1						
	Sustrato	5		Sustrato	6	
	Placa 1	Placa 2	Placa de	Placa 1	Placa 2	Control
	ZOI (mm)	ZOI (mm)	control	ZOI (mm)	ZOI (mm)	Placa
S. epidermis (+)						
Día 1	12,0	10,0	0,0	10,0	11,0	0,0
	12,0	9,5	0,0	11,0	12,0	0,0
	10,0	14,5	0,0	11,0	9,0	0,0
Día 2	8,0	8,5	0,0	8,0	8,0	0,0
	8,0	8,5	0,0	8,0	8,5	0,0
	6,0	2,5	0,0	8,0	8,0	0,0
Día 3	5,0	6,0	0,0	5,0	4,0	0,0
	4,5	3,5	0,0	6,0	7,0	0,0
	4,0	3,0	0,0	6,0	4,5	0,0
E. Coll (-)						
Día 1	5,0	2,5	0,0	5,0	2,5	0,0
	7,0	3,5	0,0	8,0	4,0	0,0
	1,0	0,5	0,0	10,0	5,0	0,0
Día 2	3,0	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0
	4,0	2,0	0,0	1,0	0,5	0,0
	2,0	1,0	0,0	3,0	1,5	0,0
Día 3	2,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	3,0	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0
	2,0	1,0	0,0	1,0	0,5	0,0
S. aureus MR (+)						
Día 1	12,0	16,0	0,0	16,0	12,0	0,0
	13,0	12,5	0,0	14,0	12,0	0,0
	12,0	11,0	0,0	12,0	9,0	0,0
Día 2	10,0	14,0	0,0	10,0	9,0	0,0
	9,0	10,0	0,0	9,0	10,0	0,0
	11,0	10,0	0,0	9,0	5,0	0,0
Día 3	3,0	6,0	0,0	5,0	7,5	0,0
	6,0	6,5	0,0	4,0	8,0	0,0
	5,0	5,0	0,0	3,0	0,0	0,0

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de deposición de plasma de iones por arco catódico para producir un revestimiento de metal/óxido de metal antimicrobiano en un sustrato, que comprende el posicionamiento de un sustrato seleccionado de entre un ánodo y un cátodo diamante, comprendiendo dicha diamante un metal ionizable, introduciendo gas de oxígeno en una cámara de vacío que aloja el cátodo diamante y el sustrato, en el que la cámara se presuriza a valores comprendidos entre 0,0133322 Pa (0,1 mTorr) y 3,99966 Pa (30 mTorr), y produciendo una descarga de arco entre el ánodo y el cátodo diamante, pudiéndose controlar la velocidad del arco de forma variable para producir partículas en el intervalo comprendido entre 1 nm y 50 micrones; caracterizado porque el movimiento del sustrato hacia la diamante o lejos de la misma se ajusta en un intervalo comprendido entre 2,54 cm (1 pulgada) y 127 cm (50 pulgadas) durante un tiempo pre-determinado a una temperatura comprendida entre 25°C y 75°C durante la descarga del arco para depositar un revestimiento antimicrobiano adherente y de alta densidad con un espesor comprendido entre 50 nm y 5 micrones en el sustrato.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la potencia al arco es controlada externamente mediante un único suministro de potencia variable o mediante por lo menos dos suministros de potencia variable independientes fijados en posiciones opuestas al cátodo diamante.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la potencia al arco se ajusta entre 12 y 60 voltios que proporcionan entre 5 y 500 amperios durante la deposición de un revestimiento de 100 a 200 nm en el sustrato.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el metal ionizable es un metal seleccionado de entre el grupo constituido por plata, oro, platino, cobre, tantalio, titanio, circonio, hafnio y zinc.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el sustrato comprende un polímero o cerámica.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el polímero es PEEK o polietileno.
7. Película antimicrobiana de Ag/AgO muy adherente depositada por el procedimiento según la reivindicación 1 en un sustrato de polímero o de metal en el que la velocidad del arco está controlada de manera que el Ag/AgO impregne el sustrato de metal hasta una profundidad de 10 nm o impregne el sustrato del polímero hasta una profundidad de 100 nm.
8. Película antimicrobiana de Ag/AgO según la reivindicación 7, en la que el sustrato de metal es titanio, acero, cromo, circonio, níquel, combinaciones y aleaciones de los mismos.
9. Película antimicrobiana de Ag/AgO según la reivindicación 7, en la que el sustrato de polímero es polipropileno, poliuretano, EPTFE, PTFE, poliimida, poliéster, PEEK, UHMWPE, o nailon y combinaciones de los mismos.
10. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende asimismo la monitorización de la cantidad de plata depositada en la película en relación con la distancia del sustrato a la diamante, en el que la actividad antimicrobiana aumentada de la película se correlaciona con un descenso en la proporción de plata/óxido de plata en la película.
11. Procedimiento según la reivindicación 10, que comprende asimismo el ajuste de la velocidad del arco y la monitorización del tamaño de las partículas de plata/óxido de plata depositadas, en el que un aumento en el número de macropartículas aumenta la actividad antimicrobiana de la película.
12. Dispositivo médico revestido con una película de Ag/AgO antimicrobiana producido mediante el procedimiento según la reivindicación 1.
13. Dispositivo médico según la reivindicación 12, que comprende un sustrato de malla revestido con una película de Ag/AgO antimicrobiana producida por el procedimiento según la reivindicación 1.
14. Dispositivo según la reivindicación 13, en el que el sustrato de malla es un saco de malla revestido con dicha película antimicrobiana.
15. Dispositivo según la reivindicación 13, en el que el sustrato de malla es un metal, polímero o cerámica.
16. Dispositivo según la reivindicación 14, en el que el saco de malla comprende un polímero biodegradable sobre el cual está depositada la película antimicrobiana.

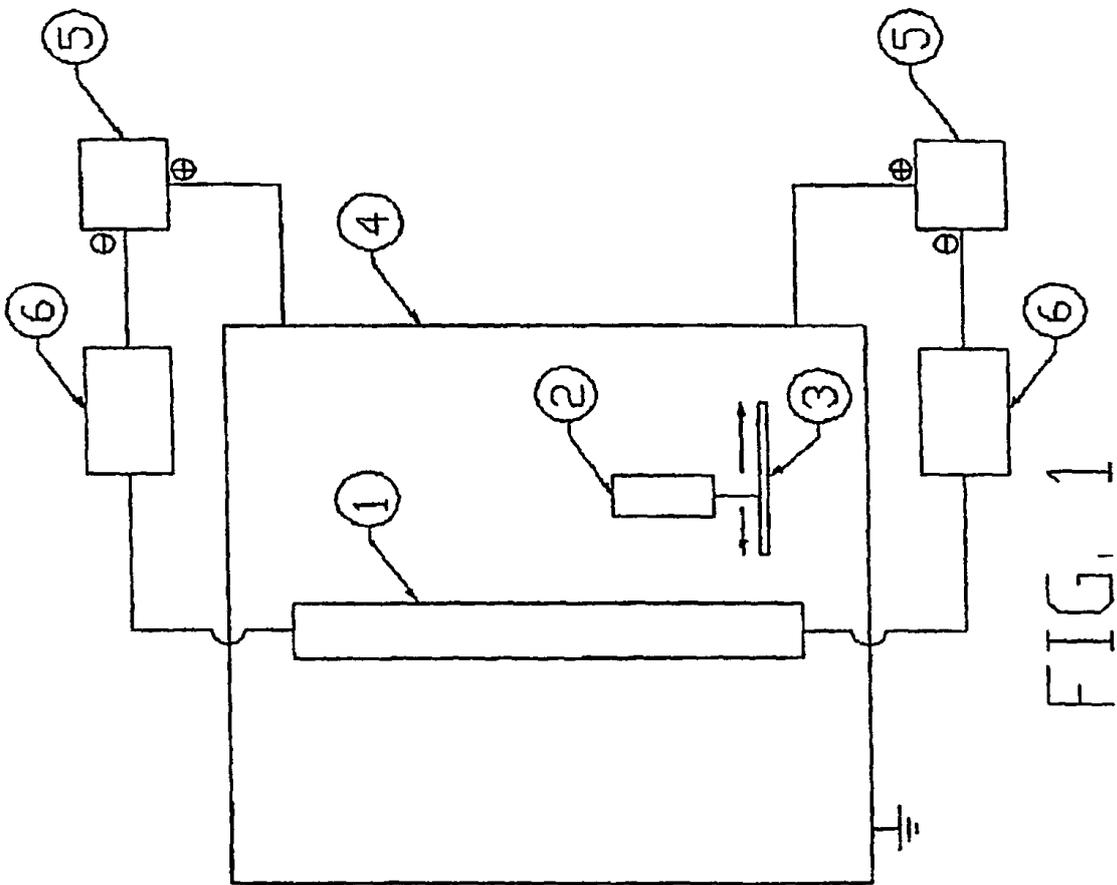


FIG. 1

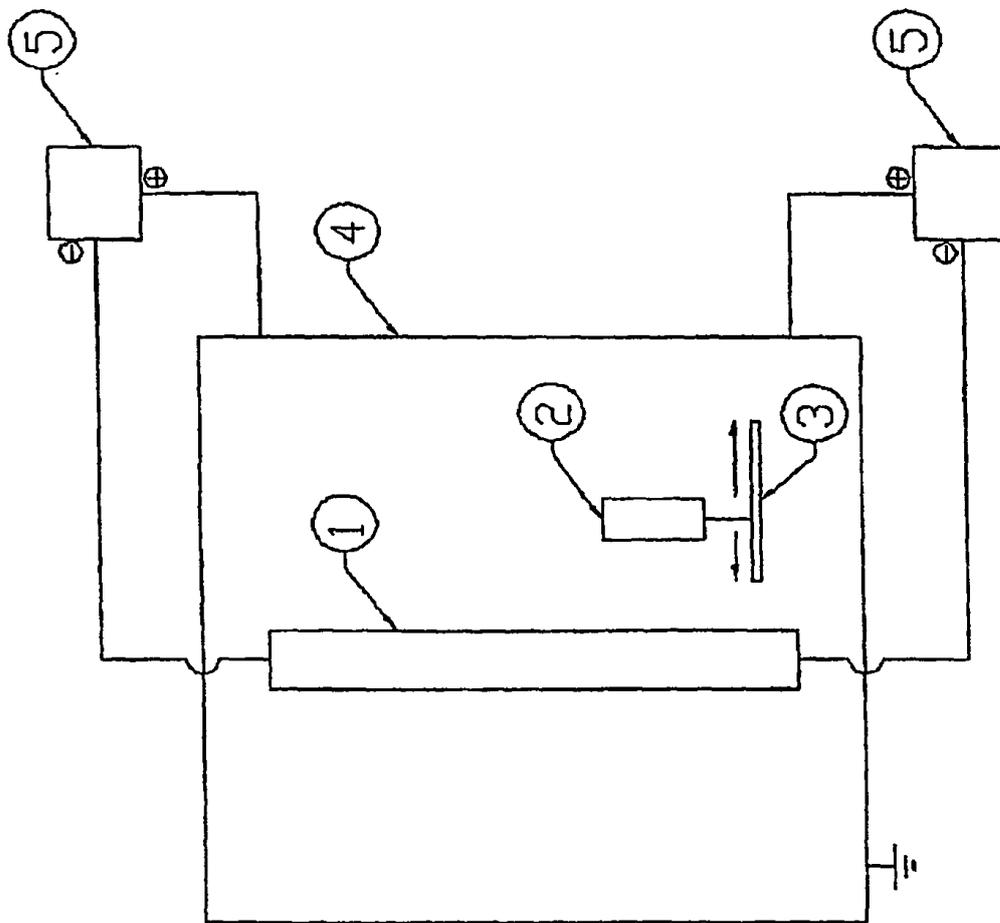


FIG. 2